

## 第4章

# 医薬品の製造 販売後の調査 等と安全管理

医薬品の市販後の品質、有効性及び安全性を確保し、製造販売後の医薬品の適正な使用方法を確立するためのPMS（Post-marketing Surveillance）は、副作用・感染症情報の収集・報告制度（以下、副作用・感染症報告制度）、再審査制度及び再評価制度の3つの制度で構成されている（[図13 医薬品のPMS](#)）。

1979年10月の薬事法改正により新医薬品の再審査制度が導入され、これらPMSの適正な実施と調査資料の信頼性の確保を図るため、「新医薬品等の再審査の申請のための市販後調査の実施に関する基準：GPMSP」が厚生省薬務局長通知として発せられ、1993年4月より適用されてきた。その後、医薬品の市販後の安全対策について、より一層の充実強化を図るため、1996年から1997年にかけて薬事法及び同法施行規則の大改正が行われ、従来行政指導通知であったGPMSPが「医薬品の市販後調査の基準に関する省令（医薬品GPMSP）」として法制化され、1997年4月より施行された（1997年3月10日、厚生省令第10号）。更に、医薬品GPMSPの一部改正（2000年12月27日付厚生省令第151号）が公布され、新医薬品の「市販直後調査」が新設され、市販後早期の安全対策の充実が図られた（2001年10月1日施行）。

このGPMSPは、市販後の調査・試験を実施する際の製造業者等の遵守基準としてと同時にこれらに係る資料の適合性基準として適用されることとなった。

また、1996年1月 ICHにおいて新医薬品等の安全性情報の定期的な報告が合意され、「市販医薬品に関する定期的安全性最新報告

（PSUR）」（1997年3月27日付薬安第32号）においてPSURを導入、従来の年次報告から安全性定期報告制度に変更（1997年3月27日付厚生省令第29号）、更に、「医療用医薬品の使用成績調査等の実施方法に関するガイドライン」

（1997年3月27日付薬安第34号）において使用成績調査の市販開始後の集中実施等を示していた。しかし、市販後の医薬品に治験段階では発見できなかった副作用が発生し安全対策を行う事例が増加したことから、1998年3月11日「医薬品の安全対策の徹底について」（医薬安発第25号）及び「医薬品の副作用・感染症報告症例票等の記載について」（事務連絡）、「生物由来製品に関する感染症定期報告制度について」

（2003年5月15日付医薬発第0515008号）、更に「医療用医薬品の市販直後調査の実施方法について」（2006年3月24日付薬食安発第0324001号）を通知し安全対策の一層の徹底が求められてきた（[図14 医薬品の市販後安全性情報の収集、報告、措置](#)）。

2005年4月1日に施行された改正薬事法では、医薬品の製造承認から欧米に合わせた製造販売承認への変更が行われ、GPMSP省令を適正使用情報の収集・評価、検討及び安全確保措置の実施等に係る市販後安全対策に関する部分と、再審査・再評価資料の作成のために実施する試験・調査に関する部分とに分け、前者をGVP省令（医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の製造販売後安全管理の基準に関する省令、厚生労働省令第135号、2004年9月22日付）、後者をGPSP省令（医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令、厚生労働省令第

171号、2004年12月20日付)として整理した。これに伴いGPMSP省令は廃止された。

新医薬品の製造販売後早期における医薬品安全性監視活動 (ICH E2Eガイドライン) については、その計画の立案を支援することを意図して「医薬品安全性監視の計画について」(2005年9月16日付薬食審査発0916001号・薬食安発0916001号)が示されてきた。2017年6月、医療情報データベースシステム (MID-NET) が医薬品安全性監視に利用できる環境が整いつつあることを踏まえ、「製造販売後の医薬品安全性監視における医療情報データベースの利用に関する基本的考え方について」(2017年6月9日付薬生薬審発0609-(8)・薬生安発0609-(4))が発出され、医薬品製造販売業者が製造販売後の医薬品安全性監視において医療情報データベースを利用する上での基本的な考え方が示された。2018年4月には、「MID-NETの利活用に係る申出等の事務処理手続の取扱いについて」(2018年4月1日付薬機レギ長発第0401001号)が発出され、MID-NETの本格運用が開始された。MID-NETの利活用に関する関連通知等の各種情報は、PMDAのHPに掲載されている。

<http://www.pmda.go.jp/safety/mid-net/0002.html>

2017年10月26日には「製造販売後データベース調査」を製造販売後調査の種類として追加することなどを目的に、GPSP省令が改正され、「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令等の一部を改正する省令の公布について(医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令関係)」(2017年10月26日付薬生発1026-(1))が発出され、2018年4月1日より施行された。本改正に伴い、製造販売後データベース調査実施計画書を作成する際の参考として、2018年1月、PMDAより「製造販売後データベース調査実施計画書の記載要領」が提示され、2018年2月には「医薬品の製造販売後データベース調査における信頼性担保に関する留意点について」(2018年2月21日付薬生薬審発0221-(1))が発出され、2019年6月に

は、本通知のQ&Aが発出されている(2019年6月19日付事務連絡)。また、本改正により、製造販売後調査等の手法として医療情報データベースを用いた製造販売後の調査の位置づけが明確になり、調査目的に応じて科学的に最適な手法を選択して効率的、効果的な調査を実施することが求められることから、2018年1月23日、PMDAより「製造販売後調査等の実施計画の策定に関する検討の進め方について」が提示され、製造販売後調査等の実施計画の策定に関し、基本的な検討の進め方が示された。

2012年、医薬品安全性監視計画に加えて、医薬品のリスクの低減を図るためのリスク最小化計画を含めた「医薬品リスク管理計画」(以下、RMP)を策定するため、「医薬品リスク管理計画指針について」(2012年4月11日付薬食安発0411-(1)/薬食審査発0411-(2))が発出され、新医薬品及びバイオ後続品については2013年4月1日以降製造販売承認申請する品目から、後発医薬品については、2014年8月26日以降に製造販売承認申請する品目から適用されることとなった。また、医薬品リスク管理計画の策定及び実施の確実な履行の確保を図ることを目的として2013年3月11日にGVP省令及びGPSP省令の改正が行われた。2016年3月には、「医薬品リスク管理計画書の概要の作成及び公表について」(2016年3月31日付薬生審査発0331-(13)・薬生安発0331-(13))及び「医薬品リスク管理計画書の公表資料等の提出時の留意点について」(2016年3月31日付薬機安一発第0331001号)が発出され、医療現場におけるRMPの利活用を推進するため、RMPの概要の作成及び公表の取扱い及びPMDAへ公表資料等を提出する際の留意点が示された。なお、「医薬品リスク管理計画(RMP)における追加のリスク最小化活動のために作成・配布する資材への表示について」(2017年6月8日付事務連絡)が示され、適正使用ガイド等の該当資材がRMPにおける医薬品リスク最小化活動に基づくものであることを、医療従事者が認識しやすくするために、RMPのマ

ークを医療従事者向け資材や患者向け資材等に表示することとなった。さらに、「「医薬品リスク管理計画書の公表について」の一部改正について」（2018年10月29日付薬生薬審発1029-(1)・薬生安発1029-(1)）が発出され、RMPに基づき作成された医療従事者向け資材及び患者向け資材をPMDAのウェブサイトに掲載することとなった。なお、2019年5月に「医薬品リスク管理計画書の軽微変更時の資料作成の留意点（Q&A）について」も発出されている（2019年5月10日付事務連絡）。

「薬事法等の一部を改正する法律」（2013年法律第84号）が2013年11月27日に公布され、これにより再生医療等製品が新たに定義された。改正法「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」（薬機法）第23条の21第2号の規定に基づき、再生医療等製品の製造販売業の許可の基準として、GVP省令の一部が改正され（医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器及び再生医療等製品の製造販売後安全管理の基準に関する省令）、法第18条第3項等の規定に基づく製造販売後安全管理に係る業務の委託に関して、再委託に関する規定が追加された（規則第98条）。

更に、再生医療等製品の特性を踏まえた新たな承認制度が創設されたこと等に伴い、新たに再生医療等製品GPSP省令（再生医療等製品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令、2014年厚生労働省令第90号、2014年7月30日付）が公布された。再生医療等製品の使用成績調査又は製造販売後臨床試験を行う場合には、本省令に基づき、必要な文書を作成する必要があるが、その具体的な取り扱いについては、通知「再生医療等製品の製造販売後承認条件評価基本計画書及び製造販売後調査等基本計画書の記載方法等について」（2015年8月26日付薬食機参発0826-(1)）により示された。なお、2018年4月1日、再生医療等製品の製造販売後の安全性等の情報の収集に医療情報データベースを利用できる環境が整いつつあることを踏ま

え、医薬品と同様に再生医療医薬品についてもGPSP省令の一部が改正、施行された。

2013年5月、ICH E2C（R2）において、従来の、医薬品の安全性情報を定期的に報告することを意図していた「市販医薬品に関する定期的安全性最新報告（PSUR）」から、リスク評価のみならず、ベネフィットと関連づけて総合的に評価することを目的とした「定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）」が取りまとめられ、報告書作成のためのガイドラインが通知された（2013年5月17日付薬食審査発0517-(1)）。2014年8月には、PBRERに関するQ&Aも発出されている（2014年8月25日付事務連絡）。

なお、医薬品等の登録、記録文書及び安全性監視における規制上のコミュニケーションのために、即ち市販前及び市販後のいずれの規制段階にも用いる単一の国際的規制関連医学用語を標準化することを目的にICHで合意（M1）されたMedDRA（Medical Dictionary for Regulatory Activities）の使用が推奨されており、医薬品の規制に関わる用語（副作用、症状、徴候、診断、適応症、臨床検査、外科及び内科的処置、患者背景）について国際的整合性を図る努力がなされている。MedDRAは、2000年3月末日以降、臨床試験資料、再審査・再評価資料、添付文書等にも使用可能となり、医薬品の市販前及び市販後の両規制段階において、データ入力、検索、評価及び提示に用いられることになった。更に、2003年10月27日より副作用・感染症報告制度における個別症例安全性報告はMedDRAを使用することを義務づけられた。そのメンテナンスは、MSSO（Maintenance and Support Service Organization）によりなされており、おおむね年2回バージョンが更新されている。

## 1. GVP

GVP (Good Vigilance Practice) は、製造販売業の許可要件として適切な組織・体制の構築、手順の整備、医薬品等の適正使用情報の収集・評価、検討及び安全確保措置の実施に係る製造販売後安全管理に関する基準を定めたものである。2013年3月11日に、医薬品リスク管理計画をGVPに位置づける改正が行われた。

なお、製造販売後安全管理に関する委託の範囲などは、薬機法施行規則で定められている。

本省令は、全17条で構成されており、概略は以下のとおりである。

### (1) 趣旨 (第1条)

本省令は薬機法第12条の2第2号に規定する製造販売後安全管理に係る厚生労働省令で定める基準を定めるものとする。

### (2) 用語の定義 (第2条)

- ① **安全管理情報**：医薬品等の品質、有効性及び安全性に関する事項その他医薬品等の適正使用のために必要な情報をいう。
- ② **安全確保業務**：製造販売後安全管理に関する業務のうち、安全管理情報の収集、検討及びその結果に基づく必要な措置に関する業務をいう。
- ③ **医薬品リスク管理**：安全確保業務のうち、医薬品の製造販売業者が安全性及び有効性に関し特に検討すべき事項を有する医薬品について、その安全性及び有効性に係る情報収集、調査、試験その他医薬品を使用することに伴うリスクの最小化を図るための活動を実施するとともに、その結果に基づく評価及びこれに基づく必要な措置を講ずることにより、医薬品の安全性及び有効性に係る適切なリスク管理を行うものであって、承認に条件として付されるものをいう。

- ④ **医薬情報担当者、医療機器情報担当者**：医薬品又は医療機器の適正な使用に資するために、医療関係者を訪問すること等により安全管理情報を収集し、提供することを主な業務として行う者をいう。

以下の第3条～第12条は第一種製造販売業者（処方箋医薬品、高度管理医療機器又は再生医療等製品の製造販売業者）について定めたものである。

### (3) 総括製造販売責任者の業務 (第3条)

総括製造販売責任者は次の業務を行わなければならない。

- ① 安全管理責任者を監督する。
- ② 安全管理責任者の意見を尊重する。
- ③ 安全管理責任者、品質保証責任者、その他必要な責任者との密接な連携を図らせる。
- ④ 医薬品リスク管理を行う場合は、製造販売後調査等管理責任者との相互の密接な連携を図る。

### (4) 安全確保業務に係る組織及び職員 (第4条)

- ① 次に掲げる要件を満たす安全確保業務の統括に係る部門（安全管理統括部門）を置かなければならない。
  - ・ 総括製造販売責任者の監督下にある。
  - ・ 安全確保業務を適正かつ円滑に遂行しうる能力を有する人員を十分に有する。
  - ・ 医薬品等の販売に係る部門その他安全確保業務の適正かつ円滑な遂行に支障を及ぼす部門から独立している。
- ② 次の要件を満たす安全管理責任者を置かなければならない。
  - ・ 安全管理統括部門の責任者である。
  - ・ 安全確保業務その他これに類する業務に3年以上従事している。
  - ・ 安全確保業務を適正かつ円滑に遂行しうる能力を有す。

- ・ 医薬品等の販売に係る部門に属しない、その他安全確保業務の適正かつ円滑な遂行に支障を及ぼすおそれがない。

- ③ 安全確保業務の全部又は一部を安全管理責任者以外の者に行わせる場合は、当該業務に係る責任者（安全管理実施責任者）を置かなければならない。

#### (5) 製造販売後安全管理業務手順書等（第5条）

- ① 次に掲げる手順を記載した製造販売後安全管理業務手順書を作成しなければならない。

- ・ 安全管理情報の収集に関する手順
- ・ 安全管理情報の検討及びその結果に基づく安全確保措置の立案に関する手順
- ・ 安全確保措置の実施に関する手順
- ・ 安全管理責任者から総括製造販売責任者への報告に関する手順
- ・ 安全管理実施責任者から安全管理責任者への報告に関する手順
- ・ 医薬品リスク管理を行う場合にあっては、医薬品リスク管理に関する手順（市販直後調査に関する手順を含む。）
- ・ 自己点検に関する手順
- ・ 教育訓練に関する手順
- ・ 記録の保存に関する手順
- ・ 品質保証責任者、その他の処方箋医薬品、高度管理医療機器又は再生医療等製品の製造販売に係る業務の責任者との相互の連携に関する手順
- ・ 医薬品リスク管理を行う場合にあっては、製造販売後調査等管理責任者との相互の連携に関する手順
- ・ その他製造販売後安全管理に関する業務を適正かつ円滑に実施するために必要な手順

- ② 製造販売後安全管理に関する業務に従事する者の責務及び管理体制を文書により適切に定めなければならない。

- ③ 安全確保業務の適正かつ円滑な実施のために必要な事項を文書により定めなければならない。

- ④ ①の手順書や②及び③の文書を作成し、又は改訂したときは、それらにその日付を記録し、保存しなければならない。

- ⑤ 総括製造販売責任者がその業務を行う事務所に①の手順書、②及び③の文書やその他安全確保業務に必要な文書を備え付けるとともに、安全確保業務を行うその他の事務所には手順書等のうち、その事務所が担当するものに係るものの写しを備え付けなければならない。

#### (6) 安全管理責任者の業務（第6条）

- ① 安全管理責任者は次に掲げる業務を行わなければならない。

- ・ 安全確保業務を統括する。
- ・ 安全確保業務が適正かつ円滑に行われているかを確認し、その記録を作成・保存する。
- ・ 安全確保業務について必要がある場合には、総括製造販売責任者に対し文書により意見を述べ、その写しを保存する。
- ・ 医薬品リスク管理を行う場合は、製造販売後調査等管理責任者との相互の密接な連携を図る。

#### (7) 安全管理情報の収集（第7条）

- ① 安全管理責任者又は安全管理実施責任者は次に掲げる安全管理情報を収集し、その記録を作成しなければならない。

- ・ 医療関係者からの情報
- ・ 学会報告、文献報告その他研究報告に関する情報

- ・ 厚生労働省その他政府機関、都道府県及びPMDAからの情報
- ・ 外国政府、外国法人等からの情報
- ・ 他の製造販売業者からの情報
- ・ その他安全管理情報

② 安全管理実施責任者は①の記録を文書により安全管理責任者に報告する。

③ 安全管理責任者は、①の記録、②の報告を保存する。

#### (8) 安全管理情報の検討及びその結果に基づく安全確保措置の立案（第8条）

① 安全管理責任者は次に掲げる業務を行わなければならない。

- ・ 収集した安全管理情報を遅滞なく検討し、その結果を記録する。
- ・ 品質保証責任者等が把握する必要がある安全管理情報については、品質保証責任者等に遅滞なく文書で当該情報を提供する。
- ・ 安全管理情報を検討した結果、必要があると認めるときは、廃棄、回収、販売の停止、添付文書の改訂、医薬情報担当者、医療機器情報担当者又は再生医療等製品情報担当者による医療関係者への情報の提供又は法に基づく厚生労働大臣への報告その他の安全確保措置を立案する。
- ・ 安全確保措置案を総括製造販売責任者に文書で報告し、その写しを保存する。

② 安全管理責任者は、安全管理実施責任者に安全管理情報の検討をさせる時には、文書によりその実施を指示し、写しを保存する。また、安全管理実施責任者に検討の記録を作成させ、文書により報告させる。安全管理責任者はその報告を保存する。

#### (9) 安全確保措置の実施（第9条）

① 総括製造販売責任者は次に掲げる業務を行わなければならない。

- ・ 安全確保措置案を適正に評価し、安全確保措置を決定するとともに記録を作成し、保管する。
- ・ 安全確保措置を安全管理責任者に行わせる場合は、文書により指示し、これを保存させる。
- ・ 安全確保措置を安全管理実施責任者に行わせる場合は、文書により指示し、その写しを安全管理責任者に保存させる。また、安全管理実施責任者にその記録を作成させ、文書により報告させるとともに、その写しを安全管理責任者に交付させる。
- ・ 報告を確認し、必要な措置を決定する。

② 安全管理責任者は次に掲げる業務を行わなければならない。

- ・ 総括製造販売責任者の指示に基づき安全確保措置を行い、その記録を作成・保存する。
- ・ 安全確保措置を安全管理実施責任者に行わせる場合は、文書により指示し、その写しを保存する。また、記録を作成させ、文書により報告させるとともに、これを保存する。
- ・ 安全確保措置の実施の結果等について総括製造販売責任者に文書により報告し、その写しを保存する。
- ・ 安全管理実施責任者からの報告の写しを保存する。

③ 安全確保措置案のうち、あらかじめ製造販売後安全管理業務手順書等に定めるものについての安全確保措置案の評価、安全確保措置の決定、記録作成・保存業務は、総括製造販売責任者に代わって安全管理責任者に行わせることができる。この場合は、①及び②に規定する業務について必要な事項

をあらかじめ製造販売後安全管理業務手順書等に定めておく。

#### (10) 医薬品リスク管理（第9条の2）

- ① 医薬品リスク管理を行う場合にあっては、総括製造販売責任者又は安全管理責任者は次に掲げる業務を行わなければならない。
  - ・ 医薬品リスク管理ごとに次に掲げる事項を記載した計画書（医薬品リスク管理計画書）を作成すること。
  - ・ 安全性・有効性に関し特に検討すべき事項
  - ・ 安全性・有効性に関する情報収集・調査・試験の概要
  - ・ リスクの最小化を図るための活動の概要
  - ・ 医薬品リスク管理の実施状況・評価を行う時期
  - ・ その他必要な事項
  - ・ 必要に応じ、医薬品リスク管理計画書を改訂すること。
  - ・ 作成・改訂した時は、医薬品リスク管理計画書にその日付を記載し、保存すること。
- ② 総括製造販売責任者は、その業務を行う事務所に医薬品リスク管理計画書を備え付け、医薬品リスク管理を行うその他の事務所に医薬品リスク管理計画書の記載事項のうち、その事務所が担当するものの写しを備え付けなければならない。
- ③ 安全管理責任者は、医薬品リスク管理が適正かつ円滑に実施されていることを確認し、記録を作成・保存する。
- ④ 医薬品リスク管理を安全管理実施責任者が行う場合は、安全管理実施責任者がその記録を作成し、文書により安全管理責任者に報告し、安全管理責任者はこれを保存する。

#### (11) 市販直後調査（第10条）

- ① 市販直後調査（販売を開始した後の6ヵ月間、診療において医薬品の適正な使用を促し、重篤な副作用等の発生を迅速に把握するために行うものであって、医薬品リスク管理として行うものをいう。）を行う場合にあっては、総括製造販売責任者又は安全管理責任者は次に掲げる業務を行わなければならない。
  - ・ 市販直後調査ごとに医薬品リスク管理計画書に基づき、次に掲げる事項を記載した実施計画書（市販直後調査実施計画書）を作成すること。
  - ・ 市販直後調査の目的
  - ・ 市販直後調査の方法
  - ・ 市販直後調査の実施期間
  - ・ その他の必要な事項
  - ・ 必要に応じ、市販直後調査実施計画書を改訂すること。
  - ・ 作成又は改訂した時は、市販直後調査実施計画書にその日付を記載し、保存すること。
- ② 総括製造販売責任者がその業務を行う事務所に市販直後調査実施計画書を備え付け、調査を行うその他の事務所にその写しを備え付けなければならない。
- ③ 安全管理責任者は、市販直後調査が適正かつ円滑に実施されていることを確認し、記録を作成・保存する。
- ④ 市販直後調査を安全管理実施責任者が行う場合は、安全管理実施責任者がその記録を作成し、文書により安全管理責任者に報告し、安全管理責任者はこれを保存する。

#### (12) 自己点検（第11条）

- ① あらかじめ指定した者に製造販売後安全管理に関する業務について定期的に自己点検を行わせなければならない。

- ② ①のあらかじめ指定した者が安全管理責任者の場合は、安全管理責任者は自己点検の記録を作成し、保存する。
- ③ ①のあらかじめ指定した者が安全管理責任者以外である場合は、当該者が自己点検記録を作成し、安全管理責任者に文書で報告する。安全管理責任者はこれを保存する。
- ④ 安全管理責任者は自己点検結果を総括製造販売責任者に文書で報告し、その写しを保存する。
- ⑤ 総括製造販売責任者は、自己点検結果に基づく製造販売後安全管理の改善の必要性を検討し、必要性があるときはその所要の措置を講じ、その記録を作成する。安全管理責任者はその記録を保存する。

### (13) 教育訓練（第12条）

- ① 総括製造販売責任者は、製造販売後安全管理に関する業務に従事する者に対する教育訓練計画を作成・保存する。
- ② あらかじめ指定した者に教育訓練を計画的に行わせなければならない。
- ③ ②のあらかじめ指定した者が安全管理責任者の場合は、安全管理責任者が教育訓練の記録を作成・保存する。
- ④ ②のあらかじめ指定した者が安全管理責任者以外の場合は、当該者が教育訓練の記録を作成し、安全管理責任者に文書で報告する。安全管理責任者は、これを保存する。
- ⑤ 安全管理責任者は、教育訓練結果を総括製造販売責任者に文書で報告し、写しを保存する。

### (14) 第二種製造販売業者（処方箋医薬品以外の医薬品又は管理医療機器の製造販売業者（体外診断用医薬品製造販売業者を含む））の製造販売後安全管理の基準（第13条～第14条）

下記以外は第一種製造販売業者の基準を準用する。

- ① 安全管理統括部門の設置規定がない。
- ② 安全管理責任者の資格要件がない。
- ③ 安全管理実施責任者の資格規定がない。

### (15) 第三種製造販売業者（医薬部外品、化粧品又は一般医療機器の製造販売業者）の製造販売後安全管理の基準（第15条）

下記以外は第一種製造販売業者の基準を準用する。

- ① 上記（14）の①～③
- ② 製造販売後安全管理業務手順書の規定がない。
- ③ 医薬部外品と化粧品は、（7）の安全管理情報収集は研究報告とその他安全管理情報のみ。
- ④ 自己点検、教育訓練の規定がない。

### (16) 安全確保業務に係る記録の保存（第16条）

- ① 文書その他の記録の保存期間は、当該記録を利用しなくなった日から5年間とする。ただし、生物由来製品及び再生医療等製品については10年間、特定生物由来製品及び指定再生医療等製品は30年間、特定保守管理医療機器及び設置管理医療機器は15年間とする。また、自己点検、教育訓練に係る記録は作成した日から5年間保存する。
- ② 製造販売後安全管理業務手順書等に基づき、製造販売業者が指定する者に、本省令に規定する記録を保存させることができる。

## 2. GPSP

GPSP（Good Post-marketing Study Practice）は、製造販売業者等が行う製造販売後の調査及び試験に関する業務が適正に実施さ



れ、また、再審査及び再評価の申請を行う際の資料の信頼性を確保するために、遵守すべき事項を規定した基準である。2013年3月11日、GVPに医薬品リスク管理計画を位置づけたことに伴い、GPSPとの関係を明確化する所要の改正が行われた。更に、2018年4月1日、医薬品の製造販売後の安全性等の情報の収集に医療情報データベースを利用できる環境が整いつつあることを踏まえ、省令の一部が改正、施行された。

本省令は、全12条で構成されており、概略は以下のとおりである。

### (1) 趣旨（第1条）

本省令は、医薬品の製造販売業者等の行う製造販売後の調査及び試験の業務に関して遵守すべき事項を定めるものとする。

このGPSPの適用対象は、医療用医薬品の再審査及び再評価に係る調査等である。なお、製造販売後調査のうち製造販売後臨床試験については本基準の他、GCPも適用される。

### (2) 用語の定義（第2条）

- ① **製造販売後調査等**：医薬品の製造販売業者等が医薬品の品質、有効性及び安全性に関する情報の収集、検出、確認又は検証のために行う使用成績調査、製造販売後データベース調査又は製造販売後臨床試験をいう。
- ② **使用成績調査**：医療機関から収集した情報を用いて、診療において、医薬品の副作用による疾病等の種類別の発現状況並びに品質、有効性及び安全性に関する情報の検出又は確認を行う調査であって、一般使用成績調査、特定使用成績調査又は使用成績比較調査をいう。
- ③ **製造販売後データベース調査**：医療情報データベース取扱事業者が提供する医療情報データベースを用い、医薬品の副作用による疾病等の種類別の発現状況並びに品質、

有効性及び安全性に関する情報の検出又は確認を行う調査をいう。

- ④ **製造販売後臨床試験**：治験、使用成績調査若しくは製造販売後データベース調査の成績に関する検討を行った結果得られた推定等を検証し、又は診療においては得られない品質、有効性及び安全性に関する情報を収集するために承認された用法・用量、効能及び効果に従い行う試験をいう。

### (3) 製造販売後調査等業務手順書（第3条）

製造販売業者等は、製造販売後調査等を適正かつ円滑に実施するため、次に掲げる手順を記載した製造販売後調査等業務手順書を作成しなければならない。製造販売後調査等業務手順書を作成又は改訂したときは、当該手順書にその日付を記載し、これを保存しなければならない。

- ① 使用成績調査に関する手順
- ② 製造販売後データベース調査に関する手順
- ③ 製造販売後臨床試験に関する手順
- ④ 自己点検に関する基準
- ⑤ 製造販売後調査等業務に従事する者に対する教育訓練に関する手順
- ⑥ 製造販売後調査等業務の委託に関する手順
- ⑦ 製造販売後調査等業務に係る記録の保存に関する手順
- ⑧ その他製造販売後調査等を適正かつ円滑に実施するために必要な手順

### (4) 製造販売後調査等管理責任者（第4条）

- ① 製造販売業者等は、製造販売後調査等に係る業務を統括する者（製造販売後調査等管理責任者）を置かなければならない。
- ② 製造販売後調査等管理責任者は、販売に係る部門に属する者であってはならない。
- ③ 製造販売後調査等管理責任者が行う業務

- ・ 医薬品ごとに使用成績調査、製造販売後データベース調査又は製造販売後臨床試験の概要を記載した製造販売後調査等基本計画書を作成し、これを保存する。
- ・ 製造販売後調査等業務手順書及び製造販売後調査等基本計画書（医薬品リスク管理計画書を作成したときは、医薬品リスク管理計画書）に基づき、使用成績調査実施計画書、製造販売後データベース調査実施計画書又は製造販売後臨床試験実施計画書その他製造販売後調査等を行うために必要な事項を文書により定める。
- ・ 必要に応じ、製造販売後調査等基本計画書等を改訂する。
- ・ 製造販売後調査等基本計画書等を作成し、又は改訂した場合は、当該文書に日付を記載し、保存する。
- ・ 製造販売後調査等を行うのに必要があると認めるときは、製造販売業者等に文書により意見を述べ、当該文書又はその写しを保存する。

④ 医薬品リスク管理計画書を作成・保存しているときは、製造販売後調査等基本計画書を作成・保存することを要しない。

⑤ 製造販売業者等は、製造販売後調査等管理責任者が述べる意見を尊重しなければならない。

⑥ 製造販売業者等は、製造販売後調査等管理責任者が業務を遂行するにあたって支障を生ずることがないようにしなければならない。

#### (5) 製造販売後調査等（第5条）

- ① 製造販売後調査等管理責任者が行う業務
  - ・ 製造販売後調査等の実施についての企画、立案及び調整
  - ・ 製造販売後調査等が製造販売後調査等業務手順書及び製造販売後調査等基本計画

書（医薬品リスク管理計画書を作成したときは、医薬品リスク管理計画書）に基づき適正かつ円滑に行われていることの確認

- ・ 製造販売後調査等の結果についての文書による製造販売業者等（医薬品リスク管理計画書を作成したときは、製造販売業者等及び安全管理責任者）への報告

② 製造販売業者等は、使用成績調査、製造販売後データベース調査又は製造販売後臨床試験の実施ごとに、製造販売後調査等管理責任者に調査及び試験の実施状況を把握するための記録を作成させ、これを保存させなければならない。

③ 製造販売業者等は、医薬品リスク管理計画書を作成したときは、使用成績調査、製造販売後データベース調査又は製造販売後臨床試験の実施ごとに、製造販売後調査等管理責任者に調査及び試験の実施状況の記録を安全管理責任者に文書により提供させなければならない。

#### (6) 使用成績調査（第6条）

① 製造販売業者等は、使用成績調査を実施する場合には、製造販売後調査等業務手順書等に基づき、製造販売後調査等管理責任者又は製造販売業者等が指定する者に行わせなければならない。

② 使用成績調査の目的を十分に果たしうる医療機関と文書により契約を行い、これを保存する。

③ 契約は電磁的方法により行うことができる。

④ 使用成績調査実施計画書には、調査の目的、調査対象者数、調査対象者の範囲、調査方法、実施期間、調査事項、解析項目及び方法、その他必要な事項について定めなければならない。

なお、製造販売後データベース調査を実施する場合には、①～③を準用する。この場合、「使用成績調査」は「製造販売後データベース調査」、「医療機関」は「医療情報データベース取扱事業者」をいう。

#### (7) 製造販売後臨床試験（第7条）

① 製造販売業者等は、製造販売後臨床試験を実施する場合には、製造販売後調査等業務手順書等に基づき、製造販売後調査等管理責任者又は製造販売業者等が指定する者に行わせなければならない。

② GCPを遵守して行う。

#### (8) 自己点検（第8条）

① 製造販売業者等は、定期的に自己点検を行う。ただし、GCP監査を実施された事項については、自己点検の実施を要しない。

製造販売後調査等管理責任者以外の者が自己点検を行う場合には、点検の結果を製造販売後調査等管理責任者に対し文書により報告する。

自己点検の結果の記録を作成し、これを保存する。

② 製造販売後調査等管理責任者は、自己点検の結果を製造販売業者等に文書で報告する。

③ 自己点検の結果に基づき、業務の改善が必要と認めるときは、その措置を講ずるとともに、当該措置の記録を作成し、保存する。

#### (9) 教育訓練（第9条）

① 製造販売業者等は、製造販売後調査等管理責任者又は製造販売業者等が指定する者に製造販売後調査等業務に従事する者に対して、製造販売後調査等業務に関する教育訓練を計画的に行わせなければならない。

② 製造販売後調査等管理責任者以外の者が教育訓練をする場合には、その実施状況を製造販売後調査等管理責任者に対して文書により報告させる。

③ 教育訓練に関する記録を作成し、これを保存する。

#### (10) 製造販売後調査等業務の委託（第10条）

製造販売業者等は、製造販売後調査等業務の一部を、その業務を適正かつ円滑に遂行しうる能力のある者に委託することができる。

#### (11) 製造販売後調査等業務に係る記録の保存（第11条）

再審査又は再評価に係る記録は、審査又は評価が終了した日から5年間、その他の記録は利用しなくなった日又は当該記録の最終の記載から5年間保存されていなければならない。

#### (12) 製造販売後調査等に係る再審査等の資料の基準（第12条）

製造販売後調査等に係る再審査又は再評価申請のための資料の収集及び作成については、GCP省令に定めるものの他、本省令の第3条から第8条まで、第10条及び第11条の規定を準用する。

### 3. 再審査及び再評価申請資料の適合性書面調査及びGPSP実地調査

医薬品の再審査資料及び再評価資料が、厚生労働大臣の定める基準に従って収集され、作成されたものであるかどうかに関しては、適合性書面調査及び医薬品GPSP実地調査が行われる。これら調査については、「新医薬品の承認申請資料適合性書面調査の実施要領について」

（2014年11月21日付薬食審査発1121-(5)）並びに「医薬品のGPSP実地調査に係る実施要領について」（2005年3月30日付薬食審査発第0330003

号)において、その実施要領が示されており、「医薬品のGPSP実地調査に係る実施要領について」は2018年9月、一部改正が発出されている(2018年9月13日付薬生薬審発0913-(9))。また、調査の実施手続きについては、「医薬品の再審査及び再評価申請資料の適合性書面調査及びGPSP実地調査の実施手続きについて」(2014年11月21日付薬機発第1121007号)にて定められており、2018年9月、一部改正が発出されている(2018年9月13日付薬機発第0913026号)。なお、2016年7月21日、医薬品再審査適合性調査相談が新設された。これにより、医薬品の再審査申請時に添付する予定の資料のうち、既に終了した製造販売後臨床試験、使用成績調査等に関する資料について、信頼性基準への適合性に関する相談を行うことができるようになった。

## 4. 副作用・感染症報告制度

医薬品の副作用等安全性情報の収集・報告システムとしては、製薬企業が行う企業報告制度、医薬関係者による医薬品・医療機器等安全性情報報告制度、諸外国との安全性情報交換を行うWHO国際医薬品モニタリング制度がある(図15 医薬品の安全性情報の収集、報告、措置)。

### 4.1 企業による副作用・感染症報告制度

この制度は、薬機法上の企業報告制度(法第68条の10)であり、PMDAが情報の整理を行っている。エイズウイルス汚染の非加熱血液製剤使用によるエイズ感染症発生等の問題を踏まえ、1997年4月施行の改正薬事法において「副作用報告」に加え、報告対象に「当該品目の使用によるものと疑われる感染症の発生」が明文化された。

また、同時に施行された薬事法施行規則の改正において、ICHの合意事項を踏まえ、報告対象となる「重篤な症例」の範囲が明確化され、安

全性の問題を理由としてとられた外国での製造・販売の中止措置等の規制情報についても報告対象とすることとなった。

これら国内外の安全性情報の収集、検討及びその結果に基づく対応等はGVPの製造販売後安全管理業務手順書に従って行わなければならない。

施行規則第228条の20における副作用等報告の規定は、15日報告と30日報告の2つから成る。2005年3月17日付薬食発第0317006号「薬事法施行規則の一部を改正する省令等の施行について(副作用等の報告について)」により、15日報告を求められる症例が規定された。この変更は、市販後の使用経験の少ない医薬品の副作用による重篤な症例を重点的に監視するため、副作用の報告基準を国際的基準と調和させるために行われた。その規定の概略は次のとおりである。

#### ① 15日報告

次に掲げる事項を知った時は、その日から15日暦日以内に報告

- a) 次に掲げる症例のうち、国内外を含む当該医薬品の副作用によるものと疑われるものであり、かつそのような症例等の発生又は発生頻度、発生条件等の発生傾向が当該医薬品の添付文書等に記載された使用上の注意から予測できないもの(未知で重篤な症例)

- ① 死亡
- ② 障害
- ③ 死亡又は障害につながるおそれのある症例
- ④ 治療のために入院又は入院期間の延長が必要とされる症例
- ⑤ ①から④までに掲げる症例に準じて重篤である症例
- ⑥ 後世代における先天性の疾病又は異常

- b) 国内外を含む当該医薬品の使用によるものと疑われるすべての未知の感染症及び

既知の感染症による上記①から⑥までに掲げる症例

- c) 外国の規制当局がとった製造又は販売中止等の措置の実施
- d) 既知・死亡症例
- e) 既知・重篤副作用の発生傾向の変化が保健衛生上の危害の発生又は拡大を示すもの
- f) 新有効成分含有医薬品であり、かつ承認を受けた日後2年を経過していないものの副作用によるものと思われる重篤な症例（未知・既知問わず）
- g) 新有効成分含有医薬品以外で市販直後調査が承認条件とされた医薬品の副作用のうち、当該医薬品の市販直後調査により得られた重篤な症例（未知・既知問わず）

## ② 30日報告

次に掲げる事項を知った時は、その日から30暦日以内に報告

- a) 国内の当該医薬品の既知の副作用によるものと疑われる前号a項 ②から⑥までに掲げる症例（既知で重篤な症例）
- b) 国内外での当該医薬品の承認を受けた効能・効果を有しないことを示す医薬品についての研究報告

なお、薬機法施行規則において、機械器具等と一体的に製造販売するものとして承認を受けた医薬品（コンビネーション医薬品）の機械器具等に係る部分の不具合報告の規定が新たに設けられ、医療機器の不具合報告の判断基準及び報告期限等についての規定を準用することとされた。また、薬機法において、再生医療等製品についての副作用等の報告義務が規定されたことに伴い、施行規則において、再生医療等製品の不具合報告の判断基準及び報告期限等の規定が設けられた。（2014年10月2日付薬食

発1002-(20)「医薬品等の副作用等の報告について」)

これにより、報告義務のある機械器具部分の不具合があつて、報告義務のある医薬品による副作用等がない場合は不具合報告のみを、報告義務のある機械器具部分の不具合があつて、報告義務のある医薬品による副作用等がある場合はその両方を報告することが必要となった。

2017年6月には「「コンビネーション製品の副作用等報告に関するQ&Aについて」の改訂について」（2017年6月9日付事務連絡）が示された。

## ③ 医薬品未知・非重篤副作用定期報告

従来は副作用症例の重篤度については、重篤、中等度、軽微と3段階に分けていたが、国際的に用いられている重篤と非重篤の2段階の区分となった。医薬品の副作用によるものと疑われる症例等の発生のうち、未知であり、かつ非重篤の症例については、一定期間の集積報告を求められることとなった。

企業における副作用の評価、判定及び副作用報告のより一層の適正化並びに迅速化を図るため、報告を行う症例の範囲についての判断のための具体的な目安として「副作用の重篤度分類基準」が定められている（1992年6月29日付薬安第80号）。

この副作用の重篤度分類は、肝臓、腎臓、血液、過敏症状、呼吸器、消化器、循環器、精神神経系、代謝・電解質異常の9種類からなっている。

また、1997年4月よりICHの合意事項を踏まえ、「重篤な症例」の範囲が明確化され、「承認後の安全性情報の取扱い」（2005年3月28日付薬食安発0328007号）によりICH E2Dガイドラインの合意内容が通知された。

2003年10月27日よりICHのE2B/M2の対応として①インターネットを経由した提出、②FD報告

を主体とし紙媒体とともに提出、③紙媒体を主体としFD報告を添付の3種類の提出方法が定められたが、2013年7月、ICH E2B(R3)において「個別症例安全性報告の電子的伝送に係る実装ガイド」がまとめられ、「個別症例安全性報告の電子的伝送に係る実装ガイドについて」（2013年7月8日付薬食審査発0708-(5)・薬食安発0708-(1)）が示された。続いて「E2B(R3)実装ガイドに対応した市販後副作用等報告及び治験副作用等報告について」（2013年9月17日付薬食審査発0917-(1)・薬食安発0917-(2)）により報告方法等の取り扱いが示され、更なる電子情報処理及び電子データベース化の推進としてインターネットを経由した提出が推奨された。更に、2017年3月には本通知が全面改正され（2017年3月31日付薬生審発0331-(6)・薬生安発0331-(1)）、製造販売後に実施する盲検下の臨床試験等における盲検解除前の市販後副作用等報告に関する取扱いを定めるとともに、医薬部外品及び化粧品等の副作用等報告の電子的伝送に関する取扱いが定められた。更に、市販後の外国感染症症例報告及び外国副作用症例報告の電子的報告に関する取扱いの一部変更により、本通知が一部改正された（2019年7月10日付薬生薬審発0710-(1)・薬生安発0710-(1)）。また、「E2B(R3)実装ガイドに対応した市販後副作用等報告及び治験副作用等報告に関するQ&Aについて」（2017年11月28日付事務連絡）が発出され、上記通知の一部変更に伴い、Q&Aが改正された（2019年7月10日付事務連絡）。更に、市販後副作用等報告及び治験副作用等報告の受付、報告に当たっての注意事項等の一部手順の見直しが行われ「E2B(R3)実装ガイドに対応した市販後副作用等報告及び治験副作用等報告の留意点について」（2017年3月31日付薬機審マ発第0331001号・薬機安一発第0331001号・薬機安二発第0331002号）が発出された。関連通知として「個別症例安全性報告の電子的伝送に係る実装ガイドの修正等について」（2017年3月15日付薬生薬審発0315-(6)・薬生安発

0315-(1)、「個別症例安全性報告の電子的伝送に関する質疑応答集（Q&A）について」（2018年11月8日付事務連絡）、「E2B（R3）メッセージにおける個別症例安全性報告の剤形及び投与経路対するEDQM用語の使用に関するユーザーガイドについて」（2018年11月8日付事務連絡）が発出され、2019年9月にQ&Aが改正された（2019年9月26日付事務連絡）。

2006年1月からは下記、PMDAのHPで、企業から報告されたすべての副作用が疑われる症例について閲覧可能となっている。

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/adr-info/suspected-adr/0005.html>

#### 4.2 医薬関係者による医薬品・医療機器等安全性情報報告制度

厚生労働省が医薬関係者から直接安全性情報を収集する制度で、製造販売後の安全対策上、より一層情報収集量を増やす必要があることから、1997年7月から報告対象施設は限定せず全ての医療機関、薬局に拡大し、報告様式も簡素化され、広く医師、歯科医師、薬剤師から報告を求める制度に改定された。更に、2003年7月より医薬関係者の責務にて報告することが薬事法に明記された（法第77条の4の2第2項）。

\* 2006年6月14日公布の薬事法改正で、新たに登録販売者からも報告を求めることとされた。

報告対象情報は、医療用医薬品、一般用医薬品、医療機器等を使用した結果みられた副作用等であり、よく知られた軽微なものを除き使用医薬品等との関連が明確でないものを含む全ての情報とされている。

医薬品等について特に重点的に調査したり情報を収集したりする必要がある場合、厚生労働省は医療機関を選定し、その協力を得て「市販直後安全性情報収集事業（定点観測事業）調査」を実施することとされている。

### 4.3 患者からの医薬品副作用報告

医薬品による副作用が疑われる症例についての報告を、患者又はその家族から直接収集することにより、医薬品の安全対策に活用することを目的として「患者からの医薬品副作用報告」実施要領が策定され、PMDAにおいて受付が開始された（2019年3月26日付薬生安発0326-（1））。患者からの報告の内容は以下の通りとなっている。

- (1) 報告者：医薬品の使用により副作用が疑われる症状が現れた方又はその家族
- (2) 報告対象医薬品：国内で製造販売されている医療用医薬品、要指導医薬品及び一般用医薬品
- (3) 報告方法：PMDAのウェブサイト又は郵送
- (4) 報告項目：
  - ・報告者に関する情報
  - ・患者に関する情報
  - ・副作用が疑われる症状を引き起こしたと思われる医薬品に関する情報
  - ・他に使用していた医薬品に関する情報
  - ・症状に関する情報
  - ・詳しい情報を聞くことができる医療機関に関する情報

報告された情報は、PMDAにて報告内容を確認するとともに、氏名等の個人情報等を除き、データベースに入力する。PMDAは報告された情報の整理を行い、一定期間ごとに厚生労働省に報告する。厚生労働省は報告状況について薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会に報告し、必要に応じて安全対策措置を講ずることとなっている。

また、報告された症例に関する情報は、個人が特定されない形に加工した上でPMDAのホームページ上ウェブサイト上で公表される。

### 4.4 WHO国際医薬品モニタリング制度

1961年のサリドマイドによる奇形発生による、世界的な医薬品の安全対策の必要性の高ま

りを受け、WHOでは1968年以来、国際医薬品モニタリング制度を実施しており、参加国から副作用情報を収集し、検討結果の概要を各国にフィードバックしている。日本も1972年にこの制度に加盟し、我が国の副作用情報をWHOに報告すると共に、WHOから随時情報提供を受けている。また、米国、英国、ドイツ等とも情報交換を行っている。

## 5. 感染症定期報告（法第68条の14及び24）

血液凝固因子製剤によるエイズ感染事件、クロイツフェルト・ヤコブ病事件等を教訓として、2002年7月公示の薬事法改正により、人その他の生物（植物を除く）に由来するものを原材料として製造される製品のうち、保健衛生上特別の注意を要するものについて、厚生労働省が生物由来製品に指定することになった。生物由来製品の製造業者等に対し、当該生物由来製品の原材料による感染症に関する最新の論文等により得られた知見に基づき当該製品を評価し、その成果を厚生労働大臣に6ヵ月毎に報告させる「感染症定期報告制度」が2003年7月30日より導入された。

なお、2017年4月には「再生医療等製品及び生物由来製品に関する感染症定期報告制度について」（2017年4月28日付薬生発00428-（1））が示され、報告書の様式を改めるとともに電子媒体による提出が求められることとなった。更に、2017年7月に「再生医療等製品及び生物由来製品の感染症定期報告に関する Q&A について」（2017年7月29日付事務連絡）が発出された。

## 6. 再審査制度（法第14条の4、23条の29）

再審査制度は新医薬品について承認後一定期間、PMSの一環として製造販売後調査等を実施

して、当該医薬品の有効性、安全性等に関する情報を収集して、医薬品の有用性を再確認することを目的とした制度であり、1980年4月より施行されている。1993年10月の改正により、希少疾病用医薬等については、再審査期間は最長10年となっている。

新医薬品の承認時に評価検討される資料、情報の質及び量には限界がある。例えば承認時までの臨床試験では、症例数が少ないこと、使用期間が長期でないこと若しくは併用薬、合併症及び患者年齢等多種多様な条件下での使用でないこと等がある。承認前にこれらの事項をすべて確認することには限度がある。

このため厚生労働省では再審査として承認後においても製造販売業者等に対し製造販売後調査等を義務づけている。調査すべき事項は、有効性については、広範囲な使用がなされた場合、効果の面で問題が生じていないか、並びに投与量、投与期間、合併症及び併用薬等の各種要因により効果の程度が変化しなかったか等である。また、安全性に関しては、未知の副作用の把握、既知の副作用についてその発生頻度に著しい変化はなかったか、並びに投与量、投与期間、合併症及び併用薬等の各種要因により副作用の発現傾向等について変化はなかったか等である。

なお、1997年4月施行の改正薬事法により、これら再審査申請のために必要な調査、試験等はその目的に応じGPMSP、GCP又はGLPを遵守して実施すること及び申請資料はこれらの基準に沿って作成しなければならないことが義務付けられた。2005年4月施行の改正薬事法により、GPMSPは廃止され、GPSP及びGVPとなった。

## 6.1 再審査の指定

対象となる医薬品は、既に承認を与えられている医薬品と有効成分、分量、用法、用量、効能、効果等が明らかに異なる医薬品として厚生労働大臣がその承認の際指示したもの等である。（法第14条の4）

再審査を受けるべき時期については、新医薬品等の承認の際に厚生労働大臣が定めるが、原則として次のとおりとなっている。

- ① 承認の日後10年
  - ・ 希少疾病用医薬品
- ② 承認の日後8年
  - ・ 新有効成分含有医薬品
- ③ 承認の日後6年
  - ・ 新投与経路医薬品
- ④ 承認の日後4年～6年
  - ・ 新医療用配合剤
  - ・ 新効能医薬品
  - ・ 新用量医薬品

なお、薬剤疫学的調査の実施又は小児用量設定等のための臨床試験の実施の場合には、必要に応じて再審査期間終了前に当該調査期間の延長が行われる（再審査期間は最長10年）。

再審査期間中に追加で効能を取得した場合、追加効能の再審査期間は、以下のようになる。

- ・ 既存効能が、一般効能の場合  
追加効能が一般効能である場合：4年もしくは、既存効能再審査期間の残余期間
- 追加効能が希少疾病用医薬品効能の場合：10年
- ・ 既存効能が、希少疾病用医薬品効能の場合  
追加効能が一般効能の場合：5年10ヵ月
- 追加効能が希少疾病用医薬品効能の場合：10年

## 6.2 安全性定期報告（施行規則第63条）

ICHでの定期的安全性最新報告制度（PSUR）の合意を踏まえて、1997年4月の薬事法改正を機に、「安全性定期報告制度」が法制化された。なお、PSURは、2013年5月、定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）が取りまとめられたことに伴い、PBRERに変更されている。

本報告の報告期限の起算日にはPBRERでの国際誕生日の概念が導入され、これを踏まえて厚生労働大臣が承認の際に指定する日を起算日と



する。報告頻度は、この日から起算して2年間は半年毎、それ以降の再審査期間中は1年毎である。適用されるのは再審査指定を受けた医療用医薬品（医療機器は従来とおりの年次報告）であり、海外にて薬剤が販売されている場合には当該国における副作用や規制措置情報を含めて報告しなければならない。なお、外国の企業でPBRERが作成されている場合は、我が国の安全性定期報告の「調査結果を踏まえた今後の安全対策」の項において使用成績調査等で得られた情報と併せて検討し提出するか、PBRERの内容を我が国の安全性定期報告に加えて編集して一報として提出するか、いずれでも可とされている。提出すべき報告事項の概略は次のとおりである。

- ・ 調査期間
- ・ 調査症例数
- ・ 出荷数量
- ・ 使用成績調査等の調査実施状況
- ・ 調査結果の概要及び解析結果
- ・ 副作用等の種類別発現状況
- ・ 副作用等の発現症例一覧
- ・ 使用上の注意の改訂等適正な使用を確保するために取られた措置
- ・ 添付文書
- ・ 調査結果を踏まえた今後の安全対策

### 6.3 再審査申請に必要な資料及び再審査の手続

再審査申請に必要な使用成績調査、製造販売後データベース調査又は製造販売後臨床試験等の製造販売後調査等に係る資料は、GPSP（製造販売後臨床試験はGCPを含む）を遵守して実施し、かつこの基準に沿って収集、作成されたものでなければならない。

再審査の申請は、指定の期間を経過した日から起算して3ヵ月以内の期間に行わなければならない。提出すべき資料及びその構成については、おおむね下記のとおりであるが、申請に係

る医薬品の製造販売後調査等に関する資料が中心となり、その他当該医薬品の効能・効果、安全性に関し承認後に得られた研究報告に関する資料、再審査申請日の直前に提出した安全性定期報告を添付するとされている。

#### ① 再審査申請資料概要

申請品目の概要、再審査申請迄の経緯（出荷の数量及び金額の推移、推定患者数、外国における承認・市販状況等）、製造販売後調査の概要、安全性・有効性に関する検討、まとめ、引用文献

#### ② 再審査申請添付資料

使用成績調査、製造販売後データベース調査又は製造販売後臨床試験に関する資料、副作用・感染症報告に関する資料、研究報告に関する資料、国内外の措置に関する事項、重篤な有害事象の発現に関する資料

#### ③ 適合性調査資料

GPSP等適合性調査資料及び必要に応じてGCP適合性調査資料、GLP適合性調査資料

#### ④ 参考資料

使用成績調査等に用いた調査票等、再審査申請時の添付文書、回答概要、審査報告書、承認申請時の資料概要（部会用）、承認書の写し、再審査申請日の直前に提出した安全性定期報告

再審査は、上記の申請資料に基づき、[図16（再審査のフローチャート）](#)の流れで進められる。即ち、申請受付後、「PMDA」においてGPSP等適合性の調査と品質、有効性及び安全性に関する調査が行われた後、薬事・食品衛生審議会・薬事分科会での審議と答申を経て、審査結果が公表される。再審査の結果は、[法第14条第2項第3号の3つの承認拒否事由](#)

（①申請された効能・効果があると認められない時、②効能・効果に比して著しく有害な作用を有することにより、使用価値がないと認められる時、③性状又は品質が保健衛生上

著しく不適当な時)に照らして、次の3区分で示され、必要な措置がとられる。

**\* 指定区分**

[I] 承認不可

(製造・販売中止、承認取消)

[II] 承認事項変更

(指示に従い承認事項の変更)

[III] 承認

(再審査申請とおり)

なお、2017年11月に「新医療用医薬品の再審査申請に際し添付すべき資料について」(2017年11月28日付薬生薬審発1128-(2))が示され、再審査にRMPの考え方を取り入れ、より適切に医薬品のベネフィット・リスクバランスを評価し、その維持向上を図るとともに、GPSP省令の改正に対応するため、再審査資料の取扱いについて見直された。本通知は2019年10月1日以降に行われる再審査申請について適用される。また、本通知の発出に伴い、「「安全性定期報告書別紙様式及びその他の記載方法について」の一部改正について」(2017年11月28日付薬生薬審発1128-(5) 薬生安発1128-(4))、「「医薬品の再審査及び再評価申請資料の適合性書面調査及びGPSP実地調査の手続きについて」の一部改正について」(2017年11月28日付薬機発第1128005号)が合わせて発出された。更に、2018年6月には「「新医療用医薬品の再審査申請に際し添付すべき資料について」に関する質疑応答集(Q&A)について」(2018年6月1日付事務連絡)が発出された。

## 7. 再評価制度 (法第14条の6、23条の31)

医薬品の再評価は、既に承認された医薬品について、現時点の医学・薬学の学問水準から有効性及び安全性を見直す制度である。本制度は、1971年7月7日付薬発第610号「薬効問題懇

談会の答申について」に基づく同年12月からの行政指導による再評価の実施に始まり、1985年1月からの薬事法に基づく再評価、更に1988年5月からの新再評価制度へと経過してきている。

**新再評価制度**：すべての医療用医薬品の有効性、安全性を繰り返し見直す制度が1988年5月に通知された。この再評価は、薬事・食品衛生審議会で審議し、必要があれば薬事法に基づき再評価を実施するという方法がとられている(図17 再評価のフローチャート)。

新再評価指定は1990年2月より行われた。

旧厚生省は後発医薬品のあり方について「21世紀の医薬品のあり方に関する懇談会」の最終報告(1993年5月28日)において、先発品を含めた薬剤の製造管理・品質管理の徹底の必要性が示唆され、それらを確認する日常的な方法として溶出試験法が提言された。これを受け、1997年2月、「品質再評価」が開始され、溶出試験が規定されていない先発医薬品について試験条件・規格等を設定し、それとの同等性を確認することにより後発医薬品の品質を確保することを目的としている。

その後、先発医薬品に対する後発医薬品の治療学的な同等性を保証することを目的とした「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」が1997年12月22日に通知され、2001年5月31日(薬食審査発第786号)、2006年11月24日(薬食審査発第1124004号)及び2012年2月29日(薬食審査発0229-(10))に一部改正の通知が出された。

品質再評価が終了し、それに伴い溶出試験が設定された品目は「公的溶出試験」として「日本薬局方外医薬品規格第三部」(1999年3月23日に創設)に収載されている。

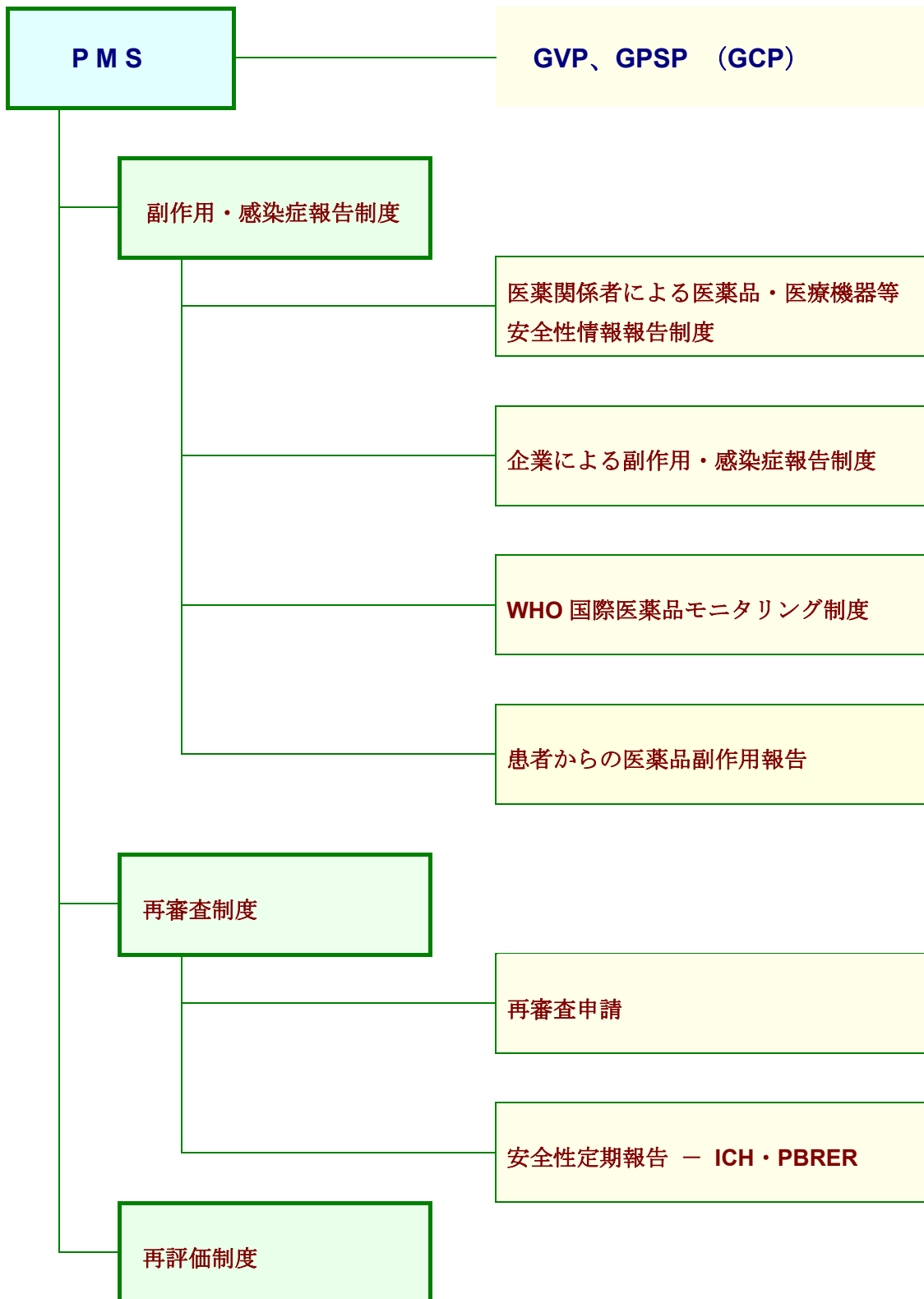


図 13 医薬品のPMS

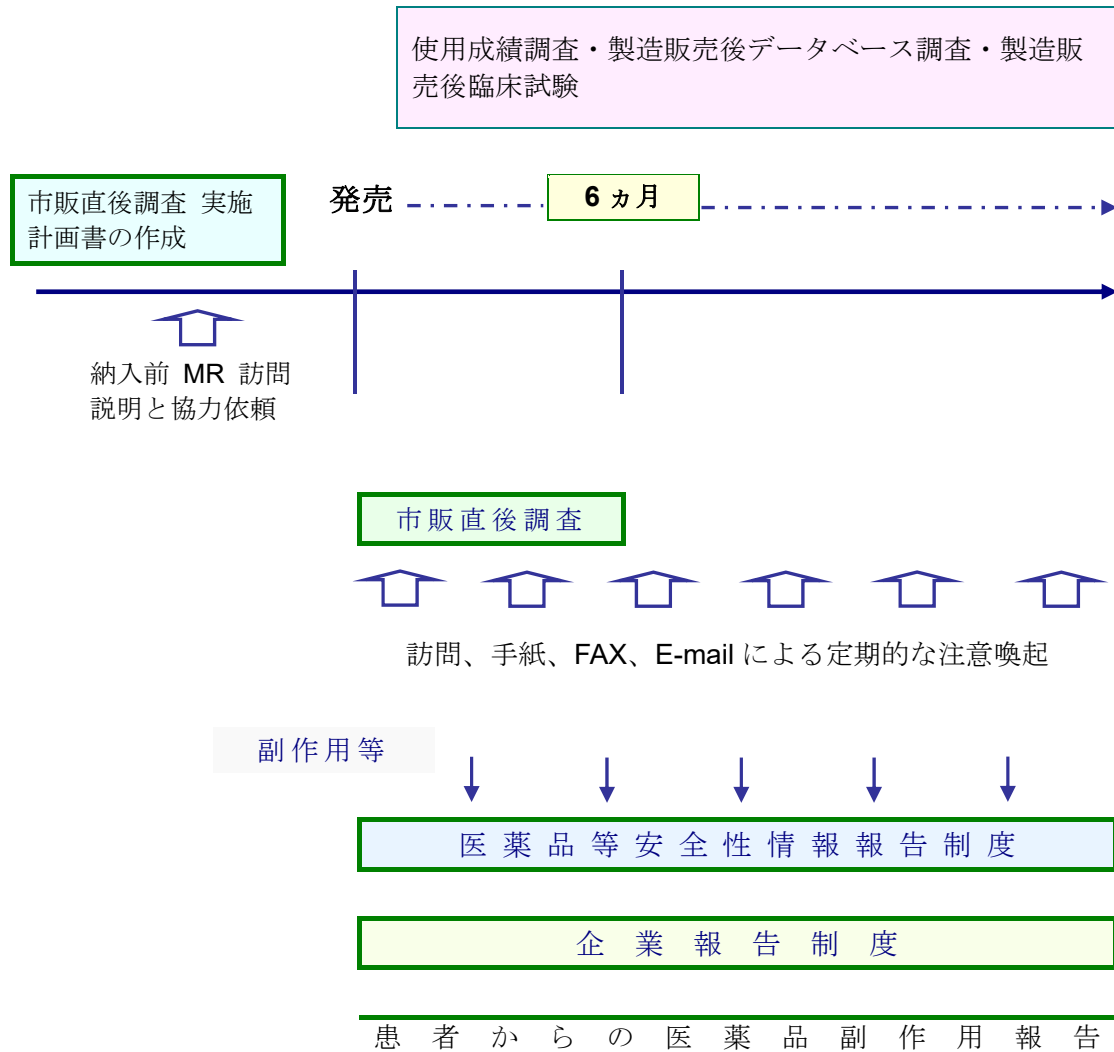


図 14 医薬品の市販後安全性情報の収集、報告、措置

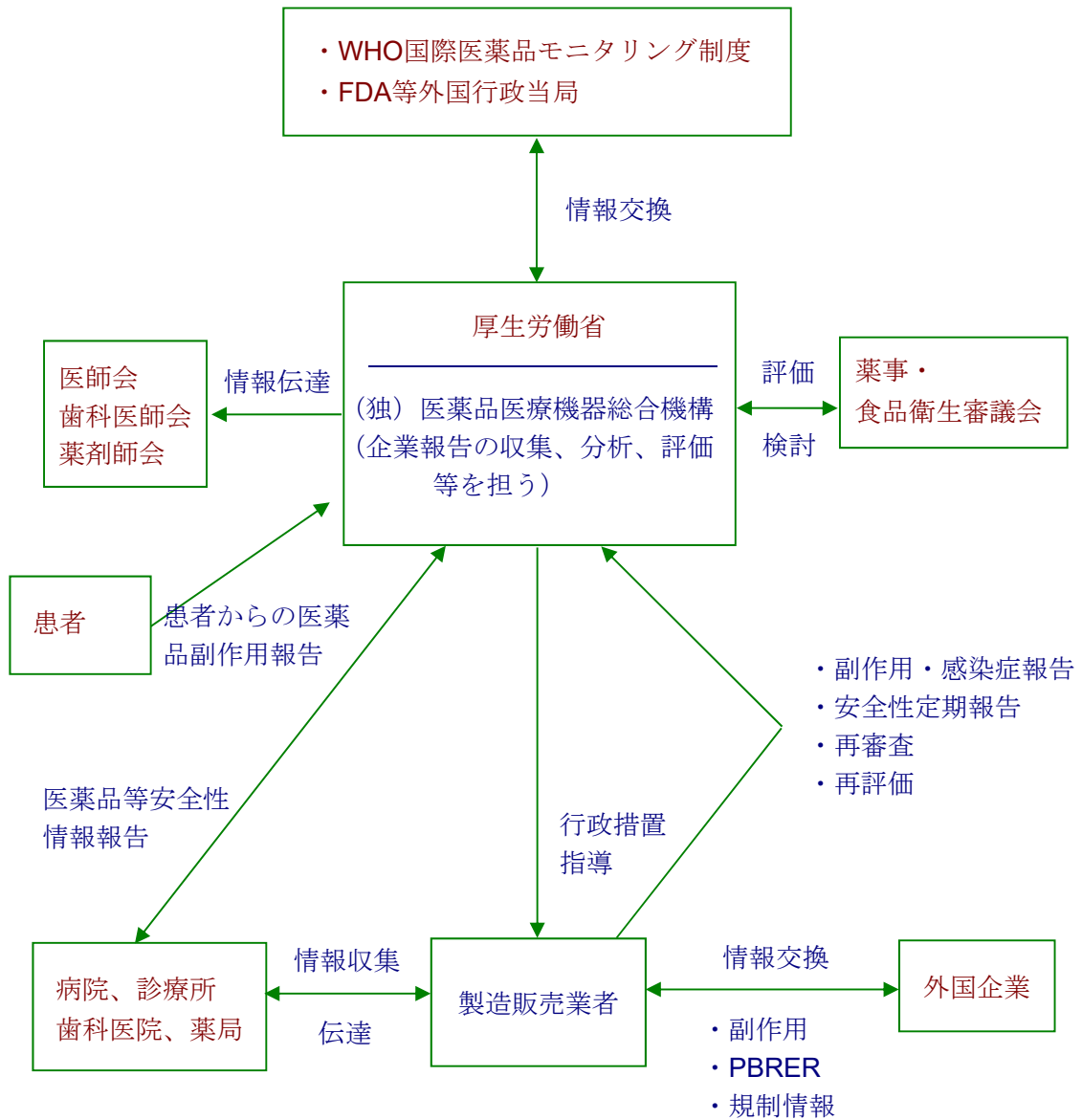


図 15 医薬品の安全性情報の収集、報告、措置

( 本省 )

( PMDA )

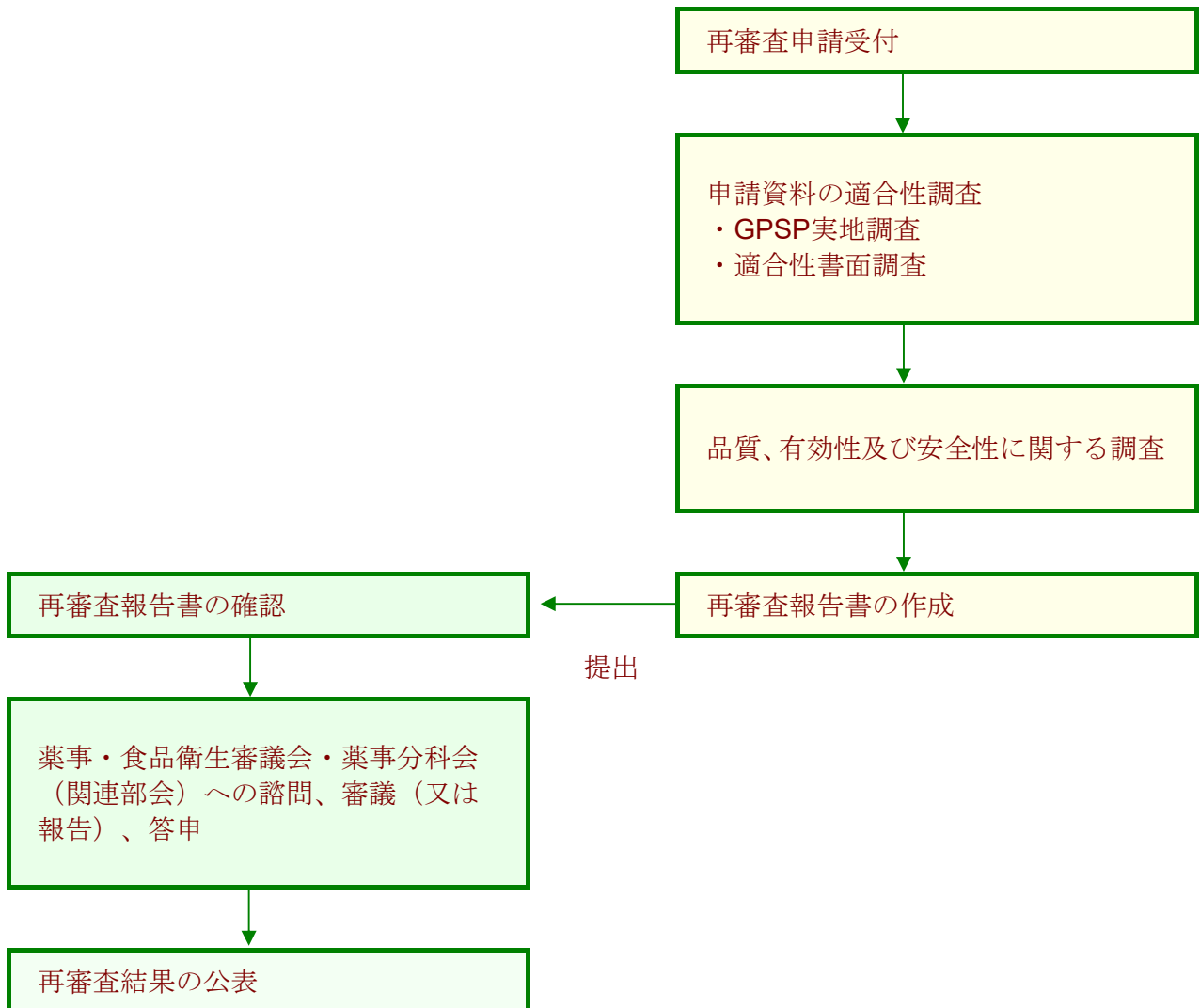


図 16 再審査のフローチャート

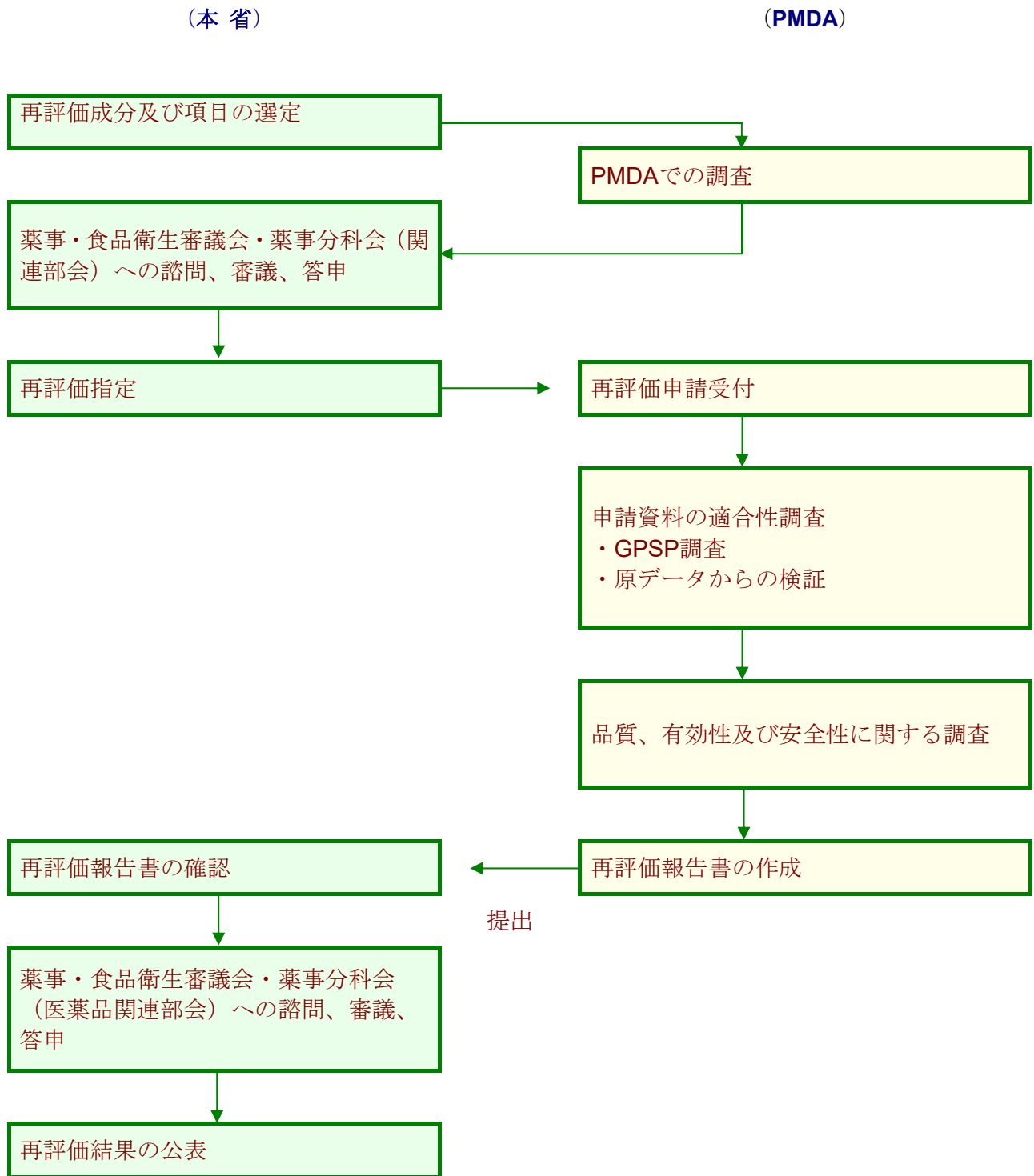


図 17 再評価のフローチャート